

Zastosowanie cytykoliny w chorobach układu nerwowego

Piotr Kowal

Pracownia Reologiczna w Katedrze i Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu

STRESZCZENIE

Cytykolina jest egzogenną formą cytydino 5'-difosfocholiny, która bierze udział w wytwarzaniu fosfatydylocholine i biosyntezie fosfolipidów błonowych. Działa na różnych poziomach kaskady niedokrwiennej i prawdopodobnie wpływa na efekt naprawczy mózgu. Wywiera także działanie antyapoptotyczne. Na podstawie szeregu badań wykazano, że cytykolina ma wpływ na szybszą poprawę kliniczną stanu chorych po udarze mózgu, poprawia funkcje poznawcze w zespołach otępiennych, zaś stosowana z lewodopą przyczynia się do lepszego funkcjonowania ruchowego w chorobie Parkinsona, zmniejszając także częstość występowania działań niepożądanych lewodopy. Wykazano również, że wymieniona substancja poprawia pamięć i koncentrację uwagi u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów dotkniętych alkoholowym zespołem abstynencyjnym.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 42–45

Słowa kluczowe: cytykolina, udar mózgu, uszkodzenie mózgu

ATP-azy i błonowej Na^+K^+ ATP-azy, hamuje aktywność fosfolipazy A_2 i przyspiesza ustępowanie obrzęku mózgu w różnych modelach doświadczalnych. Działa w ten sposób na różnych poziomach kaskady niedokrwiennej i wpływa na procesy naprawcze po uszkodzeniu mózgu. Wykazuje także działanie antyapoptotyczne. Mechanizm działania cytykoliny nie jest jeszcze w pełni poznany [1]. Wiadomo, że wpływa ona na szybszą poprawę stanu klinicznego u chorych po udarze mózgu oraz na polepszenie funkcji poznawczych w otępieniu. Stosowana z lewodopą poprawia sprawność motoryczną w PD i zmniejsza częstość występowania jej działań niepożądanych, wpływa także na poprawę pamięci u osób starszych oraz poprawia koncentrację uwagi u chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym.

Wprowadzenie

Cytykolina jest egzogenną formą cytydino 5'-difosfocholiny, która bierze udział w wytwarzaniu fosfatydylocholine i biosyntezie fosfolipidów błonowych, ulegających degradacji do kwasów tłuszczowych i wolnych rodników w trakcie niedokrwienia mózgu. Cytykolina uczestniczy w przywracaniu aktywności mitochondrialnej

Cytykolina w udarze mózgu

Przeprowadzono kilka badań klinicznych skuteczności cytykoliny w udarze niedokrwinnym mózgu w Europie, Japonii i Stanach Zjednoczonych. W europejskim badaniu Adibhatla i Hatcher [2] wykazano wpływ cytykoliny na poprawę funkcjonowania ruchowego i funkcji poznawczych, a także ogólnego stanu zdrowia pacjentów. W Japonii przeprowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo [3]. Objęło ono 272 chorych z ostrym udarem niedokrwinnym, w umiarkowanym i ciężkim stanie klinicznym, z różnym stopniem zaburzeń świadomości. W tej grupie 139 chorym podawano placebo, zaś pozostałym, leczonym cytykolina podawano dożylnie 1000 mg/dobę tego leku przez 14 dni. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo stopień zaburzeń świadomości

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Kowal
Pracownia Reologiczna
Katedra i Klinika Neurologii UM
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. 61 869 14 17

e-mail: kowpiotr@interia.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 42–45

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Copyright © 2016 Via Medica

u chorych przyjmujących cytykolinę był znacznie mniejszy (29% do 54%). Sugeruje to, że dożylnie podawanie cytykoliny wpływa korzystnie na proces zdrowienia przy odwracalnym uszkodzeniu mózgu w ostrym okresie udaru niedokrwiennego.

Clark i wsp. [4] wykazali poprawę stanu klinicznego u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (II. faza badania klinicznego) leczonych dwoma dawkami cytykoliny — 500 mg lub 2000 mg/dobę. W fazie III [5] pacjenci otrzymywali cytykolinę w dawce 500 mg/dobę lub placebo w kapsułkach przez 6 tygodni. Pierwsze dawki leku i placebo podano w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów choroby (267 pacjentów w grupie cytykoliny i 127 w grupie placebo). Po 3 miesiącach nie stwierdzono znamiennych różnic w zakresie wyników badań ani nie zaobserwowano działań niepożądanych. Jednak lepsze wyniki w testach czynnościowych (> 8 pkt. w *National Institutes of Health Stroke Scale* [NIHSS]) osiągnęli pacjenci z ciężkim udarem mózgu leczeni cytykoliną.

Wpływ cytykoliny na wielkość ognisk niedokrwiennych w obrazach rezonansu magnetycznego u pacjentów z ciężkim udarem mózgu oceniono w badaniu Waracha i wsp. [6]. Wykazano tendencję do występowania mniejszych ognisk niedokrwiennych u osób leczonych tą substancją. Wynik badania III fazy [7], przy liczbie punktów ponad 7 w NIHSS, był negatywny.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Davalosa i wsp. [8] obejmującej 1371 chorych z 4 randomizowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, cytykolina podawana była w dawkach 500 mg/dobę i 2000 mg/dobę dziennie 789 chorym, natomiast placebo otrzymywało 583 osób. U wszystkich pacjentów rozpoznano umiarkowany lub ciężki udar niedokrwienny mózgu a leczenie rozpoczynano w ciągu 24 godzin od początku choroby. Dla oceny wyników użyto skali NIHSS i Barthel. Okazało się, że cytykolina pozytywnie wpływała na poprawę stanu zdrowia. Wyniki te zostały potwierdzone także w późniejszej metaanalizie [9].

Davalos i wsp. [10] opublikowali także wyniki badania *International Citicoline Trial on Acute Stroke* (ICTUS), które objęło 2298 chorych z umiarkowanym lub ciężkim udarem niedokrwiennym mózgu. Pacjentom przez 6 tygodni podawano cytykolinę w dawce 2000 mg/dobę lub placebo; terapię rozpoczynano w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów klinicznych udaru. W badaniu tym nie wykazano efektów klinicznych podawania cytykoliny, przy

czym dotyczyło to grupy z wysokim odsetkiem pacjentów z ciężkim naczyniowym uszkodzeniem mózgu i małym obszarem penumbry. Wydaje się, że leczenie trombolityczne w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu może interferować z potencjalnie pozytywnym efektem cytykoliny [11].

Ortega i wsp. [12] badali bezpieczeństwo i skuteczność cytykoliny u chorych z pogorszeniem funkcji poznawczych po udarze mózgu. Do badania włączono 347 pacjentów z pierwszym udarem niedokrwiennym mózgu, u których przeprowadzono kompleksową diagnostykę neuropsychologiczną po 6 tygodniach, a następnie po 6 miesiącach od początku choroby. Wszyscy chorzy otrzymywali cytykolinę w dawce 2000 mg/dobę przez 6 tygodni, a następnie 172 pacjentów kontynuowało leczenie cytykoliną przyjmując dawki 1000 mg/dobę do 6 miesięcy od udaru mózgu. Druga grupa, 175 pacjentów, nie otrzymywała już leku. W 6. miesiącu pacjenci leczeni cytykoliną wykazywali znamienne poprawę funkcji poznawczych (uwagi, funkcji wykonawcze i orientacja w czasie). Autorzy pracy podkreślali fakt, że cytykolina okazała się bezpieczna i efektywna w zakresie poprawy funkcji poznawczych. Kontynuacja terapii tym lekiem do 12 miesięcy charakteryzowała się doskonałą tolerancją i bezpieczeństwem stosowania leku oraz zmniejszeniem łagodnych zaburzeń poznawczych (VCI, *vascular cognitive impairment*), szczególnie w zakresie orientacji co do czasu, funkcji wykonawczych i uwagi [12, 13].

W metaanalizie obejmującej 10 badań, w których oceniano stosowanie cytykoliny w udarze mózgu niedokrwiennym i krwotocznym, obejmującej 2279 chorych, wykazano, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, zmniejszenie liczby zgonów oraz ograniczenie niesprawności w ocenie długoterminowej [9, 14].

Ocenę skuteczności cytykoliny w udarze krwotocznym przeprowadzono w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanym placebo w grupie 38 chorych. Pacjenci otrzymywali codziennie 1000 mg cytykoliny lub placebo co 12 godzin przez 2 tygodnie, dożylnie lub doustnie. Skuteczność leczenia oceniano po 3 miesiącach. 5 chorych z grupy leczonej cytykoliną i 1 z grupy placebo uzyskali niezależność w życiu codziennym.

Cytykolina w przewlekłym niedokrwieniu mózgu i w zaburzeniach pamięci

Cytykolina poprawia funkcje poznawcze u osób starszych [2]. Badania dotyczące wpływu tego

leku na poprawę pamięci u osób starszych przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo [3, 15]. Ich wyniki wskazują na poprawę w zakresie uwagi. Wpływ cytykoliny na pamięć werbalną badano u 95 zdrowych osób w wieku 50–85 lat. W fazie początkowej przez 3 miesiące podawano cytykolinę w dawce 1000 mg/dobę lub placebo, a następnie wyodrębniono podgrupę chorych z najgorszymi wynikami testów pamięciowych. W tej grupie stosowano cytykolinę w dawce 2000 mg/dobę przez 3 miesiące. Wykazano, że taka dawka jest bardziej efektywna gdyż poprawia funkcje pamięciowe w większym stopniu niż przy stosowaniu niższych dawek [3, 15].

Fioravanti i Buckley [16], na podstawie metaanalizy obejmującej grupę 884 chorych z zaburzeniami pamięci, w tym pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego, stwierdzili, że wpływ cytykoliny na pamięć był znamienne różny od efektu placebo (w sensie pozytywnym) i nie zależał od patogenetycznych zmian mózgowych. Z kolei w badaniach w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) wykazano umiarkowaną poprawę pamięci i zachowania [13]. W jednym z nich oceniano 19 chorych, którym podawano lek w dawce 1000 mg/dobę, uzyskując znamienne poprawę funkcji poznawczych w podgrupie z wczesnym początkiem choroby i tendencją do poprawy w całej badanej grupie. Podobne wyniki w *Mini Mental Status Examination* (MMSE) uzyskano w grupie 20 pacjentów z AD (podwójna ślepa próba), także stosujących dawkę 1000 mg/dobę przez miesiąc. Wykazano znamienne statystycznie ($p < 0,005$) poprawę MMSE w grupie z wczesnym początkiem choroby, natomiast w grupie z późnym początkiem choroby wynik MMSE obniżał się [3]. Ponadto w trakcie badań stwierdzono wzrost szybkości przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu (na podstawie badania USG metodą Dopplera). Wykazano także, że cytykolina normalizuje stężenie Interleukiny $\text{I}\beta$, który koreluje z uszkodzeniem mózgu w AD [3, 15].

Pozytywny, statystycznie znamieny wpływ cytykoliny na funkcje poznawcze, krążenie mózgowie i stężenie cytokin w grupie z wczesnym początkiem AD wykazano w kolejnym badaniu klinicznym, w którym cytykolinę podawano w dobowej dawce 1000 mg przez miesiąc [15]. Lek ten można także stosować w zespole zmęczenia po udarze mózgu [17].

Cytykolina w pourazowym uszkodzeniu mózgu

Pourazowe uszkodzenie mózgu cechuje się utratą fosfolipidów błonowych, obrzękiem mózgu spowodowanym uszkodzeniem pompy sodowo-

-potasowej i zaburzeniami czynności bariery krew–mózg. Cytykolina jako prekursor dla syntezy fosfolipidów błonowych może mieć znaczenie terapeutyczne w tym wskazaniu. Dobry efekt stosowania cytykoliny zaobserwowali Conant i Schauss [3], podając lek dożylnie w dawce 1000 mg/dobę. Założyli oni poprawę funkcji poznawczych i ruchowych w grupie leczonych w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie randomizowane metodą podwójnie ślepej próby obejmowało 216 chorych z pourazowym uszkodzeniem mózgu. Z kolei w dużym wieloośrodkowym badaniu *Citicoline Brain Injury Treatment* (COBRIT) obejmującym 1213 pacjentów nie wykazano skuteczności podawania cytykoliny w pourazowym uszkodzeniu mózgu [18].

Wspomagająca rola cytykoliny w leczeniu choroby Parkinsona i uzależnień

Cytykolina w chorobie Parkinsona

Zaobserwowano, że łączne stosowanie lewodopy i cytykoliny pozwala znamienne obniżyć dawkę lewodopy oraz zmniejsza jej objawy niepożądane [2]. W innym badaniu klinicznym stwierdzono ograniczenie bradykinezy i sztywności u chorych, którzy otrzymywali domięśniowo cytykolinę w dawce 500 mg/dobę [3]. W kolejnej pracy uzyskano wynik negatywny w ocenie zmniejszenia objawów choroby, badanie obejmowało 20 pacjentów, którzy otrzymywali domięśniowo 1000 mg/dobę cytykoliny przez 15 dni [19].

Cytykolina w uzależnieniach

Cytykolina może przeciwdziałać także jatrogennym efektom neurotoksycznym związanym ze stosowaniem niektórych leków [20]. Cytykolina wpływa na zmniejszenia stopnia uzależnienia od kokainy i poprawia koncentrację uwagi u pacjentów z alkoholowym zespołem abstynencyjnym.

Podawanie cytykoliny wydaje się obiecującym sposobem postępowania u chorych z uzależnieniami. Jest ona bezpieczna i dobrze tolerowana przez chorych, nawet w dużych dawkach. Może być użyteczna w ograniczeniu zażywania kokainy, kanabinoidów a także spożywania alkoholu u osób uzależnionych, jakkolwiek jedno badanie u pacjentów uzależnionych od kokainy nie wykazało różnic u leczonych cytykoliną w porównaniu z grupą placebo [21]. Badania wykazujące wyraźnie pozytywny efekt działania cytykoliny dotyczą dużych liczebnie grup badanych i wysokich dawek cytykoliny.

PIŚMIENNICTWO

- Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke* 2011; 42: S33–S35.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CBS disorders. *Neurochem. Res.* 2005; 30: 15–23.
- Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in elderly: a review of literature. *Altern. Med. Rev.* 2004; 33: 17–31.
- Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. i wsp. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 1997; 49: 671–677.
- Clark W.M., Williams B.J., Selzer K. A. i wsp. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2592–2597.
- Warach S., Pettigrew L. C., Dashe J. F. i wsp. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 2000; 48: 713–722.
- Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. i wsp. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: 1595–1602.
- Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. i wsp. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850–2857.
- Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008; 5: 167–177.
- Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) Trial Investigators i wsp. Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study ICTUS trial. *Lancet* 2012; 28: 349–357.
- Overgaard K. The Effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *J. Stroke Cerebrovas. Dis.* 2014; 23: 1764–1769.
- Ortega G., Jacas C., Quintana M. i wsp. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2010; 29 (supl. 2): 268 (plakat 743).
- Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke* 2011; 42: 40–S43.
- Davalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke* 2011; 42: S36–S39.
- Qureshi I., Endres J.R. Citicoline. a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. *Nat. Med. J.* 2010; 2: 11–25.
- Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment. *Clin. Interv. Aging* 2006; 1: 247–251.
- Wu S., Kutlubaev M.A., Chun H.Y. i wsp. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2015; 2: 7: CD007030.
- Zafonte R., Friedewald W., Lee S.M. i wsp. The Citicoline Brain Injury Treatment (COBRIT) Trial: design and methods. *J. Neurotrauma* 2009; 26: 2207–2216.
- Marti Masso J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Ther.* 1991; 13: 239–242.
- Wignall N.D., Brown E.S. Citicoline in addictive disorders. a review of the literature. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2014; 40: 262–268.
- Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandram C. i wsp. Effects of daily treatment with citicoline: a double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers. *J. Addic. Med.* 2011; 5: 57–64.